PCT WELTORGANISATION FOR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Būro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:		- 1	(11) Internationale Veröffentlic	chungsnummer:	WO 98/56359
A61K 9/22		A2	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	17. Dezen	nber 1998 (17.12.98)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/DE98	8/0165	9 (81) Bestimmungsstaaten: A	AL, AU, BA, BB	, BG, BR, CA, CN,

(30) Prioritätsdaten:

197 25 911.1 60/068,977

(22) Internationales Anmeldedatum:

13. Juni 1997 (13.06.97)

DE 30. Dezember 1997 (30.12.97)

12. Juni 1998 (12.06.98)

(71)(72) Anmelder und Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE). McGINITY, James, W. [US/US]; 4209 Dunning Lane, Austin, TX 78746 (US).

(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Im Schönower Park 1E, D-14167 Berlin (DE).

CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: COMPOUNDS WHICH DELAY THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIE WIRKSTOFFFREISETZUNG VERZÖGERN

#### (57) Abstract

The invention relates to compounds which delay the release of active substances. The invention also relates to a method for the production thereof. The compounds are produced, for instance, by wet or spray granulation, spray drying or extrusion of a conventional filling material (e.g. microcrystalline cellulose or lactose) and a carrier material (hydroxypropylmethyl cellulose or polyethylene oxide). The inventive composition can be processed together with the active substance and other auxiliary agents into a solid medicament form, e.g. a tablet, which releases the active substance in a delayed manner.

#### (57) Zusammenfassung

Es werden Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögem, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Zusammensetzungen werden z.B. durch Feucht- oder Sprühgranulierung, Sprühtrocknung oder Extrusion aus einem üblichen Füllstoff (z.B. mikrokristalline Cellulose oder Lactose) und einem Trägermaterial (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxid) hergestellt. Diese erfindungsgemäße Zusammensetzung kann zusammen mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen in eine feste Arzneiform, z.B. eine Tablette, verarbeitet werden, die den Wirkstoff verzögert freigibt.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Prankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldan	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungaro	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	·IT	Italien	MX	Mexiko	0.5	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen	2	Zillioabwe
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		-
CZ	Tachechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	<b>Estland</b>	LR	Liberia	SG	Singapur		

15

20

25

30

35

# Zusammensetzungen, die die Wirkstofffreisetzung verzögern

Die Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die die Wirkstofffreisetzung verzögern.

Zur Tablettenherstellung werden verschiedene Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Zerfallsmittel, Bindemittel, Schmiermittel usw. eingesetzt. Aufgrund der wenigeren Herstellungsschritte und geringeren Wirkstoffbelastung ist die Direkttablettierung der Naß- oder Trockengranulierung vorzuziehen. Für die Direkttablettierung sind jedoch Hilfsstoffe mit besonderen Eigenschaften notwendig. Die verwendeten Hilfsstoffe sollen zahlreiche, z. T. gegenläufige Anforderungen, wie gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei geringem Druck, hohe Härte und Abriebsfestigkeit und gute Zerfallsneigung nach der Einnahme erfüllen. Die Verwendung von Füllstoffen wie mikrokristalliner Cellulose (MCC), Cellulose, Dicalciumphosphat, Lactose u.a. ist für die Tablettenherstellung weithin üblich. Die gewünschten Anforderungen werden von den handelsüblichen Füllstoffen nur mehr oder weniger gut erfüllt. Weitere Hilfsstoffe wie Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel u.a. werden deshalb bei der Tablettenherstellung hinzugefügt.

Es ist daher wünschenswert, "bessere" Hilfsstoffe, die möglichst viele wünschenswerte Tablettiereigenschaften in sich vereinigen, zu entwickeln. In der Patentliteratur und der wissenschaftlichen Literatur sind einige Direkttablettiermittel, bestehend aus Mischungen verschiedener Hilfsstoffe, beschrieben. Dabei wird meist ein Füllstoff mit einem weiteren Hilfsstoff kombiniert und durch entsprechende Verfahren, z.B. Sprühtrocknung oder Sprühgranulierung, in einem bestimmten Verhältnis in Gra-

10

15

20

25

30

35

nulat- oder Pulverkörnchen fixiert. Dazu zählen z.B. bereits vermarktete Gemische aus MCC mit Lactose oder MCC mit Siliciumdioxid oder MCC mit Natriumcarboxymethylcellulose, die den oben genannten idealen Eigenschaften nahekommen und Vorteile gegenüber den Einzelkomponenten oder Gemischen der Einzelkomponenten besitzen.

Diese Zusammensetzungen werden meist in rasch zerfallenden festen Arzneiformen eingesetzt und haben selbst keinen retardierenden Effekt auf die Wirkstofffreisetzung.

Die Herstellung fester Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreigabe kann durch verschiedene Maßnahmen erreicht werden. Dazu zählen vor allem das Überziehen der Arzneiform mit einer Diffusionsbarriere, meist einem Polymer und die Herstellung von Matrix-Systemen (z.B. Tabletten) auf der Basis wasserunlöslicher oder wasserlöslicher Trägermaterialien (Hilfsstoffe, welche die Wirkstofffreisetzung retardieren). Bei den letztgenannten Systemen werden der Wirkstoff und die Hilfsstoffe mit dem Trägermaterial gemischt und in eine feste Arzneiform, meist Tabletten, verarbeitet. Das Trägermaterial ist für die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung verantwortlich. Als wasserlösliche Trägermaterialen werden unter anderem Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyethylenoxide eingesetzt. Diese Polymere quellen in Kontakt mit wäßrigen Medien. Der Arzneistoff wird z.B. aus Tabletten entweder durch Erosion der Gelschicht und/oder durch Diffusion durch die Gelschicht verzögert freigesetzt.

Den Trägermaterialien fehlen meist die oben beschriebenen idealen Tablettiereigenschaften, wie z.B. gute Fließeigenschaften oder Komprimierbarkeit. Die Tabletten werden daher meist über Granulierverfahren und unter Zusatz von Hilfsstoffen hergestellt.

10

25

35

Aufgabe der Erfindung ist es daher, Kombinationen des Trägermaterials mit geeigneten Hilfsstoffen zu entwikkeln, welche die genannten Anforderungen weitgehend erfüllen und eine Direkttablettierung mit dem Wirkstoff erlauben.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine Zusammensetzung zur Verfügung gestellt wird, welche aus einer innigen Mischung eines Hilfsstoffes und einem Trägermaterial besteht und die Wirkstofffreisetzung aus Zubereitungen retardiert.

Während die bekannten Hilfsstoff-Kombinationen die Wirkstofffreisetzung nicht oder nur unerheblich retardieren,
sind die erfindungsgemäßen neuen Hilfsstoff-Trägermaterial-Kombinationen Zusammensetzungen, welche die
Wirkstofffreisetzung verzögern.

20 Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß das Trägermaterial retardierende Eigenschaften aufweist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß das Trägermaterial ein hydrophiles Polymer, ein Cellulosederivat, Hydroxy-propylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyethylenoxid und/oder ein Vinylderivat (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate oder Copolymere) ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß der Hilfsstoff ein Füllstoff ist. Besonders bevorzugt ist es dabei, daß der Hilfsstoff Cellulose oder mikrokristalline Cellulose, ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Sorbit oder Mannit, Lactose und/oder ein Calciumsalz ist.

10

Bevorzugt ist es ferner, daß weitere Hilfsstoffe vor der Herstellung der Zusammensetzung zugegeben werden.

Erfindungsgemäß ist es ferner, daß die Zusammensetzung in wesentlich frei von Wirkstoffen ist und ein retardierendes hydrophiles oder hydrophobes Trägermaterial und einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulosen, Kohlenhydraten, Calciumsalzen oder Polyolen enthält, wobei das Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem derartigen Verhältnis vorliegen, daß eine verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffes erzielt wird, wenn man den Wirkstoff mit der Zusammensetzung formuliert.

Insbesondere bevorzugt ist es dabei, daß das retardierende Material aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid,
Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose,
Acrylatpolymeren, Fetten, Wachsen, hydrierten Pflanzenölen, Lipiden, Fettsäuren, Fettalkoholen oder aus Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Materialien ausgewählt ist.

Weiterhin bevorzugt ist es, daß das retardierende Material Polyethylenoxid umfaßt.

Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße Ausführungsformen, wobei das retardierende Material etwa 10 bis 90 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt, besonders bevorzugt etwa 15 bis 35 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt, insbesondere bevorzugt etwa 15 bis 85 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt. Ganz besonders bevorzugt ist es, daß das Polyethylenoxid etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

Weiterhin bevorzugt ist es, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist. Besonders bevorzugt ist hierbei, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 15 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt, insbesondere etwa 65 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt und ganz besonders bevorzügt etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

Bevorzugterweise sind erfindungsgemäße Ausführungsformen, wobei das Wachs hydriertes Pflanzenöl, Glycerin, Carnaubawachs, Bienenwachs, ein Acrylatpolymer oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Hierbei ist es ferner bevorzugt, daß das Fett ein Monoglycerid, ein Diglycerid, ein Triglycerid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Bevorzugt ist außerdem, daß das Polyol Xylit, Mannit, Sorbit oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Ganz besonders bevorzugt ist es, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl ist.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die als Pulver oder Granulat vorliegen. Auch ist bevorzugt, daß das Wachs Glycerin ist.

20

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist und in einer Menge von etwa 50 Gew.-% in der Zusammensetzung vorliegt.

Bevorzugt ist auch, daß das retardierende Material eine wäßrige Polymerdispersion ist, insbesondere eine Cellulosepolymer oder eine Acrylatpolymerdispersion ist.

Ein weitere Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Zubereitung, enthaltend eine erfindungsgemäße Zusammensetzung. Dabei ist bevorzugt, daß die Zubereitung weiterhin mindestens einen Wirkstoff enthält.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine Zubereitung, erhältlich durch Verpressen einer erfindungsge-

mäßen Zusammensetzung mit mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.

Erfindungsgemäß ist die Freisetzung eines Wirkstoffes

durch das Verhältnis von Wirkstoff zur erfindungsgemäßen

Zusammensetzung kontrolliert und einstellbar.

Erfindungsgemäß ist es auch, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Hilfsstoff zu Trägermaterial einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellt. Erfindungsgemäß ist es ferner, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit voneinander unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis kontrolliert und einstellt.

Erfindungsgemäß ist es außerdem, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier oder mehrerer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit jeweils unterschiedlichen Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffen kontrolliert und einstellt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung, wobei man das retardierende Trägermaterial mit dem Hilfsstoff bei einer Temperatur trocken vermischt, bei welcher das retardierende Trägermaterial schmilzt oder erweicht, wobei man eine erfindungsgemäße Zusammensetzung erhält, und daß man der Zusammensetzung einen pharmakologisch wirksamen Stoff hinzufügt und vermischt und man die so erhaltene Mischung einer Schmelzextrusion unterwirft, wobei der Hilfsstoff der Zusammensetzung bei der Temperatur der Schmelzextrusion nicht schmilzt.

10

15

20

25

Bevorzugt ist es dabei, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz, ein Polyol oder ein Kohlenhydrat ist. Besonders bevorzugt ist es hierbei, daß man die Extrusion wasserfrei ausführt.

5

10

15

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erfolgt nach bekannten Methoden, z.B. durch Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung, Extrusion oder Sprühtrocknung. Bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen handelt es sich um eine innige Mischung der Hilfsstoffe und Trägermaterialien. Die Komponenten sind also in dieser Mischung in einem bestimmten Verhältnis fixiert und unterscheiden sich dadurch auch von einfachen physikalischen Mischungen der Einzelkomponenten. Es kann also nicht zur Entmischung während der weiteren Verarbeitung kommen, während physikalische Mischungen entmischbar sind.

Zu den Trägermaterialien zählen hydrophile Hilfsstoffe
die in Kontakt mit wäßrigen Medien, z.B. Körperflüssigkeiten, die Wirkstofffreisetzung verzögern. Dazu gehören
vor allem Polymere wie Cellulosederivate (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose) Polysaccharide, Acrylatderivate, Polyethylenoxide, Vinylderivate (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate) und Derivate (z.B. vernetzte Polymere)
oder Copolymere.

Die geeigneten Hilfsstoffe kommen in erster Linie aus der Gruppe der Füllstoffe. Füllstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Cellulose, Dicalciumphosphat oder Lactose sind für die Tablettenherstellung weithin üblich. Als Füllstoffe können auch Zucker/Zuckeralkohole wie Saccharose, Mannit oder Sorbit verwendet werden. Es können auch Mischungen von Füllstoffen wie z. B. Lactose/mikrokristalline Cellulose verwendet werden.

20

25

30

35

Selbstverständlich können den Füllstoff-TrägermaterialMischungen auch noch andere Bestandteile zugesetzt werden, die während der Herstellung entsprechend mit eingearbeitet werden. Diese Bestandteile gehören zu den üblicherweise bei pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendeten Hilfsstoffen, z. B. Schmiermittel, Gleitmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe u.a.

- Die Herstellung der Mischungen aus den verschiedenen Komponenten erfolgt nach bekannten Methoden, z.B. durch Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung, Sprühtrocknung oder Extrusion.
- Im Falle der Sprühgranulierung wird die Pulvermischung im Wirbelbett bei leicht erhöhter Temperatur vorgelegt und mit einer Flüssigkeit, meist Wasser oder Alkohol oder einer wäßrigen (organischen) Lösung eines entsprechenden Hilfsmittels besprüht, agglomeriert und dann getrocknet.

Zur Feuchtgranulierung mischt man beispielsweise den Hilfsstoff mit dem Trägermaterial in einem geeigneten Mischer, granuliert mit Wasser oder einer geeigneten Flüssigkeit und trocknet das Feuchtgut, nachdem es durch ein Sieb passiert wurde.

Bei den Granulierverfahren können die Hilfsstoffe und/oder Trägermaterialien oder Teilmengen auch in die Granulierflüssigkeit gegeben werden.

Bei der Sprühtrocknung wird eine flüssige Mischung der Komponenten in einer geeigneten Sprühvorrichtung bei erhöhten Temperaturen versprüht. Der Füllstoff kann dabei dispergiert (z. B. Cellulose, MCC oder Calciumsalze) oder gelöst (z. B. Lactose, Sorbit, Mannit) vorliegen.

10

15

20

25

30

Zur Retardierung der Freisetzung werden häufig HPMC-Typen mit hoher Molmasse eingesetzt. Diese HPMC-Typen bilden im Kontakt mit Wasser schon bei niedrigen Konzentrationen eine hochviskose Masse, die sich nur schwer verarbeiten läßt. Bei der Feuchtgranulierung wird daher meist nicht mit einer wäßrigen sondern mit einer alkoholischen Granulierflüssigkeit gearbeitet. Bei der Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung aus Füllstoff und HPMC, z.B. durch Sprühtrocknung, können daher nur sehr niedrig konzentrierte wäßrige HPMC-Lösungen versprüht werden. Alternativ kann mit organischen Lösungsmitteln und damit mit Dispersionen gearbeitet werden.

Ein besonderer Aspekt der Erfindung ist daher die Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung aus höherkonzentrierten wäßrigen Systemen von Celluloseethern wie HPMC. Die Löslichkeit von HPMC in Wasser nimmt mit steigender Temperatur ab. Bei erhöhten Temperaturen können höherkonzentrierte HPMC-Dispersionen hergestellt werden. HPMC ist also bei erhöhten Temperaturen überwiegend dispergiert und nicht mehr gelöst. Zusammen mit dem Füllstoff können nun höherkonzertrierte wäßrige Mischungen versprüht werden. Der Vorteil liegt in der Verarbeitung konzentrierterer flüssiger Systeme und damit kürzeren Prozeßzeiten und Kosteneinsparungen.

Bestimmte MCC- und Lactose-Typen werden industriell bereits durch Sprühtrocknung gewonnen. Das Trägermaterial könnte also den Hilfsstoffdispersionen oder -lösungen vor der Trocknung beigegeben werden.

Die Teilchengröße der Zusammensetzungen läßt sich durch entsprechende Auswahl der Prozeß- und Formulierungsparameter kontrollieren.

Die erfindungsgemäßen Mischungen haben bessere Tablettiereigenschaften als der reine Träger und zeichnen sich durch folgende Vorteile aus: gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit, hohe Härte, geringer Abrieb. Durch die Vorabherstellung der innigen Mischung wird die nachfolgende Tablettierung durch Einsparung von Herstellungsschritten erleichtert.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können dann mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen vermischt werden und z.B. in eine Tablette verpreßt werden. Zu den Wirkstoffen zählen nieder- und höhermolekulare Arzneistoffe (z.B. auch Peptide, Proteine) zur human- und veterinärmedizinischen Anwendung und Substanzen, die in der Landwirtschaft, im Haushalt, in der Nahrungsmittel-, kosmetischen und chemischen Industrie und anderen Industriezweigen genutzt werden. Selbstverständlich können auch Kombinationen von Wirkstoffen verwendet werden.

20 Die Arzneistofffreisetzung aus Matrixsystemen basierend auf hydrophilen Trägermaterialien wird neben den Eigenschaften des Trägermaterials auch von den Eigenschaften des Wirkstoffes beeinflußt. Dazu zählen in erster Linie die notwendige Dosis und die Löslichkeit des Wirkstoffes. 25 Um die gewünschten Freisetzungsprofile zu erhalten, kann der Wirkstoff mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis verarbeitet werden. Die Freisetzung kann dabei durch das Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis variiert werden. Das 30 für den jeweiligen Wirkstoff ideale Hilfsstoff-Trägermaterial Verhältnis kann auch durch Zusammenmischen zweier Hilfsstoff-Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung erreicht werden, z.B. durch Mischen zweier mit Trägermaterial hoch und niedrig konzentrierten Zusammenset-35 zungen.

Die neuen Tablettierhilfsstoffe können selbstverständlich auch in anderen Herstellungsverfahren von Retardsystemen eingesetzt werden, z.B. zur Pelletherstellung oder zur Befüllung von Kapseln.

5

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

# Beispiel 1

10

15

Der Hilfsstoff (z.B. Lactose, Ca<sub>3</sub>(PO)<sub>4</sub> oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M oder Polyethylenoxid - Polyox) werden mit einem wäßrigen oder alkoholisch-wäßrigen Medium in unterschiedlichen Verhältnissen feucht granuliert, durch ein Sieb gedrückt und anschließend zu Granulaten getrocknet.

# Beispiel 2

20

25

Der Hilfsstoff (Lactose, Ca<sub>3</sub>(PO)<sub>4</sub> oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M) werden in heißem Wasser in einer Konzentration von 30% in unterschiedlichen Verhältnissen gelöst oder dispergiert und in einem Sprühtrockner bei einer Einlaßtemperatur von ca. 130 °C versprüht. Das getrocknete Agglomerat kann direkt verwendet werden.

#### Beispiel 3

30

35

Wie Beispiel 1, nur wurden die Granulate durch Sprühgranulierung in einem Sprühgranulator (Aeromatic) durch ein Top-Spray Verfahren hergestellt. Der Hilfsstoff (z.B. Lactose, Ca<sub>3</sub>(PO)<sub>4</sub> oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M oder Polyethylenoxid - Polyox) wurden vorgelegt und

durch Einsprühen der Lösungsmittel bei leicht erhöhten Temperaturen granuliert. Alternativ kann auch etwas Trägermaterial in die Granulierflüssigkeit eingearbeitet werden.

5

#### Beispiel 4

Das Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung zur raschen Wirkstofffreisetzung unter Verwendung eines Schmelzextrusionsverfahrens.

#### Materialien:

		Gew8
	MCC (mikrokristalline Cellulose)	82
15	Xylit	10
	kreuzvernetztes PVP, Sprengmittel	5
	Natriumstearylfumarat, Schmiermittel	3

Die Extrusion bei ca. 90 °C liefert rasch freisetzende
Cranulate enthaltend Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel und Schmiermittel. Diese rasch freisetzenden Granulate werden dann mit trockenen Inhaltsstoffen nach Wahl, einschließlich Wirkstoffen, einem Gleitmittel und bei bestimmten Ausführungsformen der Erfindung gegebenenfalls mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gemischt und zu Tabletten verpreßt.

#### Beispiel 5

- Im folgenden wird eine exemplarische Liste von Füllstoffen wiedergegeben, welche in der Praxis erfindungsgemäß allein oder in Kombination mit den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.
- 35 MCC (mikrokristalline Cellulose)
  Calciumsulfat

Polyole (z.B. Mannit, Sorbit, Malit, Xylit)
Calciumphosphat
Calciumcarbonat
Dextrose, Lactose
5 Saccharose, Maltose
Fructose
Polysaccharide

### Beispiel 6

10

15

Im folgenden wird eine exemplarische Liste von retardierenden Materialien wiedergegeben, welche in der Praxis der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Diese retardierenden Materialien, welche auch als Trägermaterial bezeichnet werden können, können erfindungsgemäß allein oder in Kombination mit anderen Trägermaterialien und/oder den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

20 HPC

Polysaccharide HPMC, Polyethylenoxid Lipide und Triglyceride, Monoglyceride, Diglyceride Wachse, Fettsäuren und hydrierte Pflanzenöle

- 25 Acrylatpolymere
  Ethylcellulose
  Carbomere (Carbopol® 97IP) Polycarbophil
  HPMCAS und HPMCP
- Andere Inhaltsstoffe:
  Die Zusammensetzungen können ferner enthalten:0,1 bis 20%
  Zerfallsmittel oder Bindemittel (z. B. Natruimstärkeglycolut (Expoltab®, Prinojel®)
  Natriumcroscarmellose (Ac-Di-Sol®) (Zerfallsmittel)
- 35 kreuzvernetztes PVP (Polyplasdone® XL10)

Veegum® und andere Tone, Stärken, Alginate, PVP und andere dem Fachmann bekannte Zerfallsmittel und Bindemittel.

- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner Xylit,

  5 AHA's und andere wasserlösliche Materialien, Elektrolyten und Nichtelektrolyten enthalten, welche unterhalb 150 °C Schmelzen. Die Mittel wirken als porenbildende Stoffe in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.
- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner Schmiermittel und Gleitmittel enthalten, welche den Fließvorgang in Tablettier- und Kapselfüllmaschinen unterstützen und auch ein gutes Fließen in Kapselzubereitungen fördern.

  Schmiermittel umfassen Magnesium- und Calciumstearat und Stearinsäure, Natriumstearlyfumarat und hydrierte Pflanzenöle.

Wichtige Inhaltsstoffe der Zusammensetzung:

- 1. HPC oder HPMC
- 2. MCC in einem Verhältnis 80:20 oder 50:50 (MCC:HPC oder MPMC:PE) in Kombination mit MCC im beschriebenen Verhältnis stellen eine beispielhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung dar.
- Optionale Inhaltsstoffe:
  Siliciumdioxid, Talkum, Stärke und Polyethylenglycol

### Beispiel 7

- Das Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Anwendung bei der Schmelzextrusion der langsam freisetzenden Zusammensetzung.
- Die Verfahrenstemperatur der Schmelzextrusion liegt typi-35 scherweise bei 60 bis 150 °C während 1 ½ bis 3 Minuten, abhängig von der Größe der Vorrichtung und der Chargen-

größe und den Eigenschaften der Stoffe der Pulvermischung.

Das Maß der Erosion und der verzögerten Freisetzung der Wirkstoffe aus einer Matrixtablette hängt vom Verhältnis der retardierenden Stoffe zu den Hilfsstoffen in der Zusammensetzung ab. Das Material wird ferner keinen hohen Temperaturen über längere Zeiträume ausgesetzt. Restfeuchte und Lösemittel sind daher nicht von Bedeutung.

10

15

25

5

Die Anwendung der Schmelzextrusion sichert eine hohe Gleichförmigkeit der Inhaltsstoffe in der Zusammensetzung, da eine zusätzlich Mischung in inneren des Extruders erfolgt. Entmischung, welche bei der direkten Verpressung auftritt, wird gleichfalls vermieden.

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, welche mittel der Schmelzextrusion hergestellt werden, sind u. a.:

- kontinuierliches und rasches Verfahren
  - keine Lösemittel oder Wasser
  - durchführbar mit hohen Gehalten an Bindemitteln/retardierenden Stoffen
  - Recycling und erneute Verarbeitung der Stoffe ist möglich
    - anwendbar bei retardierenden Stoffen und Füllstoffen, wenn ein Inhaltsstoff bei der Verarbeitungstemperatur schmilzt oder erweicht
    - gute Fließ- und physikalische Eigenschaften
- gleichförmige Verteilung der Komponenten in der fertigen Zusammensetzung
  - Zusammensetzung ist trocken mischbar mit Wirkstoffpulver und -granulat
- weitere in der Tablettenformulierung enthaltene inakti ve Stoffe können sein:
   Füllstoffe

10

Bindemittel
Zerfallsmittel
Farbstoffe
Puffer
Gleitmittel
Schmiermittel

Zusätzliche Schmiermittel oder Zerfallsstoffe können der Zusammensetzung gleichzeitig zusammen mit dem Wirkstoff oder der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zugesetzt werden.

#### Beispiel 8

15 <u>Sprühgranulations-, Sprühtrocknungs- und Feuchtgarnulati-</u> <u>onsverfahren</u>

Die Verbindungen können mit Hilfe der dem Fachmann bekannten klassischen Verfahren zur Herstellung pharmazeutischen Formulierungen im Lichte der vorliegenden Offenbarung hergestellt werden. Derartige Verfahren umfassen beispielsweise Feucht- oder Sprühgranulation, Sprühtrocknung, Sprüherstarrung, Schmelzgranulation oder Kaltextrusion.

25

30

20

Bei der Sprühgranulation wird die Pulvermischung, bestehend aus dem retardierenden Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem fluidisierten Bett mit einem Lösemittel/Lösemittelgemisch (z. B. Wasser oder Alkohol) granuliert. Ein Bindemittel oder das retardierende Trägermaterial oder Teile davon können dem Lösemittel/Lösemittelgemisch zugegeben werden.

Bei der Sprühtrocknung wird eine flüssige Lösung oder

Dispersion der Komponenten durch Einsprühen in eine beheizte Luftkammer und Entfernung des Lösemittels in die

10

20

35

trocknen Komponenten überführt. Verschiedene direkt verpreßbare Zusammensetzungen (z.B. MCC, Lactose) wurden durch eine Sprühtrocknung hergestellt. Die Zusammensetzungen können durch Zugabe der Komponenten zur Flüssigkeit vor dem Versprühen hergestellt werden.

Bei der Schmelzgranulation wird das geschmolzene Trägermaterial mit anderen Hilfsstoffen gemischt und in einer
beheizten Kammer zusammengegeben und dann gekühlt und gemahlen. Bei der Sprüherstarrung wird das geschmolzene
Trägermaterial mit den anderen Hilfsstoffen dispergiert
und dann in Partikel versprüht und gekühlt.

Bei der Sprüherstarrung wird der Hilfsstoff zum geschmolzenen retardierenden Trägermaterial hinzugefügt, gefolgt von der Sprüherstarrung der Masse in Partikel.

Lipide (Wachse, Triglyceride und dergleichen) könnten in die langsam freisetzende Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder einer heißen Schmelze eingefügt werden, wobei die Zusammensetzung mit der heißen Schmelze granuliert wird.

Bei den wäßrigen Polymerdispersionen werden die Hilfsstoffe in der Dispersionsmischung gelöst oder dispergiert, gefolgt von einer Sprühtrocknung, oder der Hilfsstoff wird mit der Polymerdispersion granuliert. Plastifizierungsmittel können zur Spaltung der Polymerpartikel
zugesetzt werden. Geeignete Polymerdispersionen enthalten
entweder Celluluse- (Ethylcelluluose in Aquacoat oder Surelease) oder Acryl- (Eudragit) Polymere.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung besteht aus einer innigen Mischung des retardierenden Materials und des Hilfsstoffs in einem festgelegten Verhältnis. Diese Zu-

sammensetzungen entmischen sich nicht im Vergleich mit physikalischen Mischungen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weisen bessere

Tablettierungseigenschaften auf, als die reinen retardierenden Materialien, einschließlich Fließverhalten, Kompressibilität, Härte und Abrieb.

Sprühtrocknung und Feuchtgranulation sind gebräuchliche
Verfahren in der pharmazeutischen Industrie, um Granulate
zum Verpressen zu Tabletten herzustellen. Da Tablettenformulierungen viele Komponenten enthalten, ermöglicht
die erfindungsgemäße Zusammensetzung die Herstellung eines Granulats durch physikalisches Mischen des Wirkstoffs
mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung unter anschließendem Verpressen der Mischung zu einer langsam
freisetzenden Matrixtablette.

Die hier beschriebenen Zusammensetzungen und Verfahren
können vom Fachmann in einfacher Weise ohne großen experimentellen Aufwand nachvollzogen werden. Neben den ausführlich beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen kann der Fachmann diese verändern und anpassen, ohne damit die erfinderische Idee zu verlassen. Es ist klar, daß neben den beschriebenen und verwendeten Materialien auch solche, dem Fachmann geläufige, verwendet werden können, die zu den gleichen oder vergleichbaren Ergebnissen führen und unter den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen.

25

# Patentansprüche

- Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie
   a) aus einer innigen Mischung eines Hilfsstoffes und einem Trägermaterial besteht und
   b) die Wirkstofffreisetzung aus Zubereitungen retardiert.
- Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial retardierende Eigenschaften aufweist.
- 3. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein hydrophiles Polymer ist.
  - Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Cellulosederivat ist.
    - 5. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Hydroxypropylmethylcellulose ist.
    - 6. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Hydroxypropylcellulose ist.
- 7. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Polyethylenoxid ist.
- 8. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Vinylderivat (z.B. Polyvinylpyrro-

10

15

20

25

30

35

lidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate oder Copolymere) ist.

- Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Füllstoff ist.
  - 10. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Cellulose oder mikrokristalline Cellulose ist.
  - 11. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Sorbit oder Mannit ist.
  - 12. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Lactose ist.
    - 13. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz ist.
    - 14. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Hilfsstoffe vor der Herstellung der Zusammensetzung zugegeben werden.
  - 15. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung in wesentlich frei von Wirkstoffen ist und ein retardierendes hydrophiles oder hydrophobes Trägermaterial und einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulosen, Kohlenhydraten, Calciumsalzen oder Polyolen enthält,

wobei das Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem derartigen Verhältnis vorliegen, daß eine verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffes erzielt wird, wenn man den Wirkstoff mit der Zusammensetzung formuliert.

5

10

- 16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Acrylatpolymeren, Fetten, Wachsen, hydrierten Pflanzenölen, Lipiden, Fettsäuren, Fettalkoholen oder aus Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Materialien ausgewählt ist.
- 17. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material Polyethylenoxid umfaßt.
- 18. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekenn-20 zeichnet, daß das retardierende Material etwa 10 bis 90 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt.
  - 19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 15 bis 35 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt.
  - 20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 15 bis 85 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

30

25

21. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyethylenoxid etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt. WO 98/56359 PCT/DE98/01659

22. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulöse ist.

- 5 23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 15 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
- 24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 65 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
- Zusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 70
   Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
  - 26. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl, Glycerin, Carnaubawachs, Bienenwachs, ein Acrylpolymer
    oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.

20

25

- 27. Zusammensetzung nach Anspruch 15 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Fett ein Monoglycerid, ein Diglycerid, ein Triglycerid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.
- Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyol Xylit, Mannit, Sorbit oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.
  - 29. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl ist.

- 30. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß diese als Pulver oder Granulat vorliegt.
- 5 31. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs Glycerin ist.
  - 32. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist und in einer Menge von etwa 50 Gew.-% in der
    Zusammensetzung vorliegt.
- 33. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material eine wäßrige
   Polymerdispersion ist.
  - 34. Zusammensetzung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrige Polymerdispersion eine Cellulosepolymer oder eine Acrylatpolymerdispersion ist.
  - 35. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, in dem man das Trägermaterial und den Hilfsstoff in inniger Weise mischt.
- 36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Sprüh- oder Feuchtgranulierung durchführt.
- 37. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet,30 daß man eine Extrusion durchführt.
  - 38. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Sprühtrocknung durchführt.
- 35 39. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung oder Dispersion des Hilfsstoffes

20

25

30

mit einem überwiegend dispergiertem Trägermaterial sprühtrocknet.

- 40. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 35 bis 39, wobei als Flüssigkeit Wasser eingesetzt wird.
  - 41. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 35 bis 40, wobei eine Flüssigkeit eingesetzt wird, in der das Trägermaterial während der Herstellung der Zusammensetzung überwiegend nicht löslich ist.
  - 42. Zubereitung, enthaltend eine Zusammensetzung nach Anspruch 1.
- 15 43. Zubereitung nach Anspruch 42, enthaltend weiterhin mindestens einen Wirkstöff.
  - 44. Zubereitung nach einem der Ansprüche 42 oder 43, erhältlich durch Verpressen einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 mit mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.
  - 45. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 bis 44, wobei die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Wirkstoff zur Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 kontrolliert und einstellbar ist.
  - 46. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Hilfsstoff zu Trägermaterial einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellt.
- 47. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier Zusam-

mensetzungen gemäß Anspruch 1 mit voneinander unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis kontrolliert und einstellt.

- 5 48. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier oder mehrerer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit jeweils unterschiedlichen Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffen kontrolliert und einstellt.
- 49. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß man das retardierende Trägermaterial mit dem Hilfsstoff bei einer Temperatur trocken vermischt, bei welcher das retardierende Trägermaterial schmilzt oder erweicht, wobei man eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 erhält, und daß man der Zusammensetzung einen pharmakologisch wirksamen Stoff hinzufügt und vermischt und man die so erhaltene Mischung einer Schmelzextrusion unterwirft, wobei der Hilfsstoff der Zusammensetzung bei der Temperatur der Schmelzextrusion nicht schmilzt.
- 50. Verfahren gemäß Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz, ein Polyol oder ein Kohlenhydrat ist.
- 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 49 oder 50, dadurch gekennzeichnet, daß man die Extrusion wasserfrei ausführt.

# WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/56359 **A3** A61K 9/22 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Dezember 1998 (17.12.98) (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01659 (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Juni 1998 (12.06.98)

DE

(30) Prioritätsdaten:

197 25 911.1 60/068,977

13. Juni 1997 (13.06.97)

30. Dezember 1997 (30.12.97)

(71)(72) Anmelder und Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE). McGINITY, James, W. [US/US]; 4209 Dunning Lane, Austin, TX 78746 (US).

(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Im Schönower Park 1E, D-14167 Berlin (DE).

LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 18. März 1999 (18.03.99)

(54) Title: COMPOUNDS WHICH DELAY THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIE WIRKSTOFFFREISETZUNG VERZÖGERN

#### (57) Abstract

The invention relates to compounds which delay the release of active substances. The invention also relates to a method for the production thereof. The compounds are produced, for instance, by wet or spray granulation, spray drying or extrusion of a conventional filling material (e.g. microcrystalline cellulose or lactose) and a carrier material (hydroxypropylmethyl cellulose or polyethylene oxide). The inventive composition can be processed together with the active substance and other auxiliary agents into a solid medicament form, e.g. a tablet, which releases the active substance in a delayed manner.

### (57) Zusammenfassung

Es werden Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögern, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Zusammensetzungen werden z.B. durch Feucht- oder Sprühgranulierung, Sprühtrocknung oder Extrusion aus einem üblichen Pullstoff (z.B. mikrokristalline Cellulose oder Lactose) und einem Trägermaterial (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxid) hergestellt. Diese erfindungsgemäße Zusammensetzung kann zusammen mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen in eine feste Arzneiform, z.B. eine Tablette, verarbeitet werden, die den Wirkstoff verzögert freigibt.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Prankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldan	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MIK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IB	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten vo
CA	Kanada ·	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Келіа	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EB	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

h ational Application No PCT/DF 98/01659

			TCI/UE 90	/ 01033
A. CLASS	IFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/22			
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classific	cation and IPC		
	SEARCHED			
Minimum de IPC 6	ocumentation searched (classification system followed by classificat A61K	ion symbols)		
	tion searched other than minimum documentation to the extent that			
Electronic d	lata base consulted during the international search (name of data be	ase and, where practical, s	search terms used	
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category '	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re-	levant passages		Relevant to claim No.
X	Y. KAWASHIMA ET AL.: "preparation directly tabletable controlled—rematrix filler with microcrystall cellulose modified with hydroxypropylmethylcellulose" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLET vol. 41, no. 12, December 1993, p. 2156–2160, XP000422466 Tokyo (JP) see the whole document	elease ine IN.		1-6,9, 10,15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46
	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family ma	embers are listed i	n annex.
"A" documer conside "E" earlier de filing de "L" documer writch is citation "O" documer other m" P" documer later the	and defining the general state of the ant which is not ered to be of particular relevance bocument but published on or after the international attent which may throw doubts on priority claim(e) or a cited to establish the publication date of another or other special reason (as specified) and referring to an oral disclosure, use, exhibition or nears att published prior to the international filing date but an the priority date claimed.	"Y" document of particula cannot be considere document is combine	not in conflict with a the principle or the ur relevance; the ci d novel or cannot it step when the doc ur relevance; the ci d to involve an inved with one or more ation being obvious	the application but ony underlying the aimed invention be considered to sument is taken alone aimed invention entive step when the re other such docu- s to a person skilled
	actual completion of the international search  January 1999	Date of malling of the 25/01/19		rch report
		25/01/19	<del></del>	
Name and m	ailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2  NL - 2280 HV Rijswijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  Fax: (+31-70) 340-3018	Authorized officer  Benz, K		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ti atlonal Application No
PCT/DE 98/01659

C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	LC1/DE 39/01023
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X .	DATABASE WPI Week 9439 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-313633 XP002090093 & JP 06 239764 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD), 30 August 1994 see abstract	1-6,9, 10,15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46
X	EP 0 032 004 A (EURO-CELTIQUE S.A.) 15 July 1981	1,2,9, 15,16, 18-20, 30,35, 36,40-46
	see page 1, line 1 - line 31 see page 28, line 24 - page 30, line 9 see page 31; example 1	
E	DE 196 51 734 A (MÜLLER) 2 July 1998	1-6, 8-16, 18-20, 26,28, 30, 33-35, 38-46
	see the whole document see column 6, line 31 - line 58	35 40
	GB 2 172 006 A (FREUND INDUSTRIAL CO LTD (JAPAN)) 10 September 1986 see page 1, line 5 - line 38	1-51

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

h ational Application No PCT/DE 98/01659

Patent docur cited in search		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 32004	Α	15-07-1981	IE	49324 B	18-09-1985
			ĀT	13251 T	15-06-1985
			AU	541246 B	03-01-1985
			AU	6529880 A	25-06-1981
			BE	886711 A	17-06-1981
			CA	1168230 A	29-05-1984
			CS	228142 B	14-05-1984
			DE	3048028 A	10-09-1981
	•		DK	527680 A	05-08-1981
			EG	14984 A	30-06-1986
			FI	803848 A,B,	20-06-1981
			FR	2474507 A	31-07-1981
			GB	2067569 A,B	30-07-1981
			GR	72265 A	10-10-1983
			JP	1603715 C	22-04-1991
			JP	2025921 B	06-06-1990
			JP	56098201 A	07-08-1981
			NL	8006891 A,B,	16-07-1981
			PT	72214 B	02-11-1981
			SU	1178326 A	07-09-1985
			US	4366310 A	28-12-1982
*****			ZA	8007716 A	30-12-1985
DE 196517	'34 A	02-07-1998	AU	5755898 A	03-07-1998
			WO	9825590 A	18-06-1998
GB 217200		10.00.1000			***
GD 21/200	16 A	10-09-1986	JP	60097919 A	31-05-1985
			DE	3510615 A	25-09-1986

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir ationales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01659

A KLASSI	EITIEDHNG DEC ANNEL DUNGCOFOENGEAUGE	<del></del>	
IPK 6	Fizierung des anmeldungsgegenstandes A61K9/22		
Nach der In	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kk	VOI see bru celsolities	
	RCHIERTE GEBIETE	1990 Retroit und Ger in n	
	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb	ada Y	
IPK 6	A61K	ore )	
Recherchie	de aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	oweit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen .
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (I	Name der Datenbank und auti verwandete	Prophosiffo)
			own weginner
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*			
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angat	be der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
X	Y. KAWASHIMA ET AL.: "preparation directly tabletable controlled-romatrix filler with missage and the controlled with missage	elease	1-6,9, 10,15,
	matrix filler with microcrystall cellulose modified with	ine	16,
	hydroxypropylmethylcellulose"		18-20,
	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLET	TN .	22-25,
	Bd. 41, Nr. 12, Dezember 1993, Se	ll, pitan	30, 32-35
	2156-2160, XP000422466	er cen	32-35, 38-46
	Tokyo (JP)		30-40
	siehe das ganze Dokument		
	<del></del>	-/	
		-/	
	N. W. W.		<del></del>
entine —	are Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ahmen	X Siehe Anhang Patentfamille	
"A" Veröffer	Kategorien von angegebenen Veräffentlichungen : tilichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,	"T" Spätere Veröffentlichtung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht	worden ist und mit der
"E" ålteres (	cht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur Erfindung zugrundellegenden Prinzips o Theorie angegeben ist	zum Verstandnis des der oder der ihr zugrundellegenden
"L" Veröffen	dedatum veröffentlicht worden ist tilchung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeut kann allein aufgrund dieser Veröffentlich	tung; die beanspruchte Erfindung
	en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer n im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden er die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie		
anohen	uiut)		
61U6 P4	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, anutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	werden, wenn die Veröffentlichung mit e Veröffentlichungen dieser Kategorie in V	erbindung gebracht wird und
L ABIOHBU	tilichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	diese Verbindung für einen Fachmann : *&* Veröffentlichung, die Mitglied derseiben	
	bschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Rec	
	Januar 1999	25/01/1999	
Name und P	ostanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentiamt, P.B. 5818 Patentiaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,		
	Fax: (+31-70) 340-3016	Benz, K	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

tr ationales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01659

		E 98/01659
	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie:	Bezeichnung der Veröttentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der In Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
x	DATABASE WPI Week 9439 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-313633 XP002090093 & JP 06 239764 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD), 30. August 1994 siehe Zusammenfassung	1-6,9, 10,15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46
X	EP 0 032 004 A (EURO-CELTIQUE S.A.) 15. Juli 1981	1,2,9, 15,16, 18-20, 30,35, 36,40-46
	siehe Seite 1, Zeile 1 - Zeile 31 siehe Seite 28, Zeile 24 - Seite 30, Zeile 9	30,40 40
	siehe Seite 31; Beispiel 1	
E	DE 196 51 734 A (MÜLLER) 2. Juli 1998	1-6, 8-16, 18-20, 26,28, 30, 33-35, 38-46
	siehe das ganze Dokument siehe Spalte 6, Zeile 31 - Zeile 58	35 15
	GB 2 172 006 A (FREUND INDUSTRIAL CO LTD (JAPAN)) 10. September 1986 siehe Seite 1, Zeile 5 - Zeile 38	1-51
ļ		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I. stionales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01659

Im Recherchenberich ngeführtes Patentdokun	t nent	Datum der Veröffentlichung		litglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 32004	Α	15-07-1981	IE	49324 B	18-09-1985
			AT	13251 T	15-06-1985
			AU	541246 B	03-01-1985
			AU	6529880 A	25-06-1981
			BE	886711 A	17-06-1981
			CA	1168230 A	29-05-1984
			CS	228142 B	14-05-1984
			DE	3048028 A	10-09-1981
			DK	527680 A	05-08-1981
			EG	14984 A	30-06-1986
			FI	803848 A,B,	20-06-1981
			FR	2474507 A	31-07-1981
			GB	2067569 A,B	30-07-1981
			GR	72265 A	10-10-1983
			JP	1603715 C	22-04-1991
			JP	2025921 B	06-06-1990
			JP	56098201 A	07-08-1981
			NL	8006891 A,B,	16-07-1981
			PT	72214 B	02-11-1981
			SU	1178326 A	07-09-1985
			US	4366310 A	28-12-1982
			ZA	8007716 A	30-12-1985
DE 19651734	Α	02-07-1998	AU	5755898 A	03-07-1998
	·		WO	9825590 A	18-06-1998
GB 2172006	Α	10-09-1986	JP	60097919 A	31-05-1985
			DE	3510615 A	25-09-1986